I chinolonici possono causare ipoglicemie in diabetici trattati con ipoglicemizzanti orali

Data 29 agosto 2010
Categoria metabolismo

La somministrazione concomitante di chinolonici e antidiabetici orali in pazienti anziani, diabetici e/o malnutriti può causare ipoglicemia e, più raramente, iperglicemia.

Sono stati riportati numerosi casi di ipoglicemia associata a fluorochinoloni, in particolare a gatifloxacina e a levofloxacina. La maggior parte dei report, ma non tutti, avvengono in coincidenza con ridotta clearance della creatinina ed uso di sulfanilurea orale in pazienti diabetici anziani. Anche se i case reports costituiscono la maggior parte della letteratura relativa ad ipoglicemia associata a fluorochinoloni, ma sono stati pubblicati anche studi caso-controllo. L'ipoglicemia si verifica in maniera tipica entro 72 ore dal'inizio della terapia con fluorchinolone. E' stato riportato un caso di morte di un paziente da ipoglicemia associata a fluorchinolone. Sebbene sembra che si verifichino sia ipoglicemia che iperglicemia con tutti i fluorochinoloni, il peso dell'evidenza sembra mostrare un più alto tasso di ipoglicemia con gatifloxaina rispetto a levofloxacina o a ciprofloxacina. La gatifloxacina è stata sospesa volontariamente dal mercato dai suoi produttori nel 2006, così come erano state sospese temafloxacina e clinafloxacina nel 1990, per numerosi eventi avversi, compresa l'ipoglicemia. Un recente studio caso-controllo di pazienti ospedalizzati ha trovato una frequenza dell'1.1% di ipoglicemia (definita come concentrazioni sieriche di glucosio < 51 mg/dL) con levofloxacina e una frequenza del 2.1% con gatifloxacina. E' stato trovato che la gatifloxacina aveva un tasso più elevato di anormalità dell'omeostasi glicidica (GHAs) rispetto ad altri popolari fluorochinoloni ed era associata con l'80% d tutte le GHAs in una revisione del Food and Drug Administration's (FDA's) Spontaneous Reporting System's adverse-event reports dal Novembre 1997 al Settembre 2003. Soltanto l'1.6% dei report di eventi avversi per levofloxacina erano dovuti a GHAs rispetto al 24% dei report per gatifloxacina (p = 0.0001). Un recente studio caso-controllo Canadese che ha coinvolto 788 pazienti ha trovato un aumentato rischio di ipoglicemia con gatifloxacina (odds ratio aggiustata, 4.3; 95% intervallo di confidenza , 2.9–6.3) ed un lieve incremento del rischio con levofloxacina (odds ratio aggiustata, 1.5; 95% CI, 1.2–2.0) rispetto a terapia con macrolidi. Sebbene il rischio di ipoglicemia sembra essere minore con levofloxacina che con gatifloxacina, continuano ad essere riportati casi di ipoglicemia significativa e prolungata con terapia con levofloxacina.
Gli autori del presente lavoro, partendo da un case report di ipoglicemia persistente, riassumono gli ipotetici meccanismi sottostanti l'ipoglicemia da chinolonici.

CaseReport

Un uomo di 58 anni, di razza caucasica, ricoverato per esacerbazione di scompenso cardiaco (HF) e sospetta polmonite da comunità (CAP), diabetico (compensato con terapia orale con glimepiride, di cui il pz non ricordava "il nome" all'atto del ricovero), malnutrito (altezza cm 160, peso Kg 52), ha sviluppato severa e persistente ipoglicemia (concentrazione sierica di glucosio di 20 mg/dL), in seguito alla somministrazione contemporanea di levofloxacina 750 mg ogni 48 ore (per l'episodio broncopneumonico) e glipizide 10mg (per due giorni consecutivi).

Discussione

Il meccansimo proposto attraverso il quale i fluorochinoloni inducono anormalità ipoglicemiche non è chiaramente conosciuto. La teoria primaria di ipoglicemia associata a chinoloni è doppia, relativa sia ad effetti farmacocinetici che farmacodinamici. Il meccanismo farmacocinetico coinvolge interazioni farmaco-farmaco, mentre il meccanismo farmacodinamico comprende la possibilità di aumentata stimolazione delle β-cellule e conseguente aumentato rilascio di insulina.

MeccanismoFarmacocinetico

La teoria di una possibile interazione farmaco-farmaco è stata considerata da molti case reports e serie di casi che coinvolgono fluorochinoloni e farmaci antidiabetici. I fluorochinoloni coinvolti in questi report sono gatifloxacina (sette casi), ciprofloxacina (due casi), e levofloxacina (tre casi). La gliburide era il farmaco antiperglicemico più spesso implicato, presente in cinque d questi casi. Le restanti interazioni coinvolgevano glimepiride, pioglitazone (con gliburide), e repaglinide. Kirchheiner e coll. hanno studiato i polimorfismi genetici del sistema isoenzimi del citocromo P-450 (CYP) e il loro effetto sull'attività dei farmaci antidiabetici orali. Hanno trovato che il CYP2C9 è la prima via isoenzimatica responsabile del metabolismo di gliburide, glimepiride, e glipizide, mentre altre vie possono giocare un ruolo minore nel metabolismo di questi farmaci. Altri farmaci antiperglicemici metabolizzati dal sistema isoenzimatico CYP includono nateglinide (CYP2C9), repaglinide (CYP2C8), pioglitazone (CYP2C8 e CYP3A4) e rosiglitazone (CYP2C9 e CYP2C8). Polimorfismi genetici nel CYP2C8 e nel CYP2C9 possono alterare la clearance di questi farmaci in alcuni individui con alterati genotipi di questi isoenzimi. Teoricamente, l'uso concomitante di un farmaco che è un substrato o un inibitore di una via CYP da qualcuno con un alterato polimorfismo genetico dello stesso isoenzima CYP potrebbe dare come risultato un incremento delle concentrazioni sieriche del farmaco, con conseguente aumentato effetto ipoglicemico del farmaco antidiabetico orale. Come le sulfaniluree, certi fluorochinoloni interagiscono con gli isoenzimi CYP in qualche misura. In uno studio, la ciprofloxacina ha inibito il metabolismo della teofillina attraverso la via del CYP1A2. La ciprofloxacina è stata anche riportata essere un inibitore della via CYP3A4. Nakamura e coll. hanno descritto

un'interazione levofloxacina–teofillina–claritromicina ritenuta mediata dal CYP1A2 e dal CYP3A4. Secondo questo case report, la clearance della teofillina si era ridotta perchè il suo metabolismo era stato inibito dalla levofloxacina e dalla claritromicina attraverso la via del CYP1A2 e del CYP3A4. Secondo il produttore, nè la gatifloxacina nè la moxifloxacina sono ritenuti essere un inibitore, un induttore o un substrato della via CYP, basandosi su studi in vitro; pertanto, potrebbe essere stata probabile una interazione farmaco-farmaco. Sebbene sia le sulfaniluree sia certi fluorochinoloni interagiscono con il sistema isoenzimatico CYP, entrambi procedono attraverso una diversa via primaria. Pertanto, un'interazione farmaco-farmaco via CYP sembra essere altamente improbabile, indicando che altri meccanismi debbano essere coinvolti.

MeccanismiFarmacodinamici

Il meccanismo farmacodinamico attraverso il quale i fluorochinoloni inducono anormalità non è completamente conosciuto, L'aumento del rilascio di insulina dalle cellule delle isole pancreatiche è stato riportato come il meccanismo più probabile per la ipoglicemia indotta da fluorochinoloni. I canali del potassio ATP-sensibili sono coinvolti nella secrezione insulinica. Quando questi canali sono bloccati, la membrana delle β-cellule è depolarizzata, consentendo al calcio di entrare nelle cellule attraverso i canali del calcio voltaggio-dipendenti. I granuli di insulina poi escono dalle β-cellule e il glucosio ematico viene ridotto. I canali del potassio ATP-sensibili delle cellule delle isole sono inibiti dai fluorochinoloni. Per questa inibizione, la secrezione di insulina è aumentata e può seguire ipoglicemia. Saraya e coll. hanno studiato l'effetto di levofloxacina, gatifloxacina, e temafloxacina sulla secrezione insulinica e sull'attività dei canali del potassio ATP-sensibili in cellule delle isole pancreatiche di ratto. Si sono verificati soltanto piccoli incrementi della secrezione insulinica con levofloxacina, significativi incrementi con gatifloxacina e temafloxacina. La levofloxacina ha ridotto di poco l'attività dei canali del potassio, mentre la gatifloxacina e la temafloxacina hanno inibito in maniera marcata l'attività dei canali del potassio. Ad un livello cellulare, otto subunità (quattro Kir6.2 e quattro SUR1) comprimono i canali del potassio ATP-sensibili delle β-cellule pancreatiche. Saraya e coll. hanno trovato che levofloxacina, gatifloxacina, e temafloxacina inibiscono le subunità Kir6.2 delle β-cellule pancreatiche. Gatifloxacina e temafloxacina sono sembrate avere il maggiore potenziale inibitorio rispetto alla levofloxacina sulle subunità Kir6.2, il che può spiegare perchè la maggior parte dei casi di ipoglicemia sono stati riportati con gatifloxacina piuttosto che con levofloxacina. La temafloxacina è stata volontariamente sospesa dal commercio nel 1992 per reports della sua associazione con anemia emolitica ed alcuni casi di severa ipoglicemia.

[b]In condizioni normali, l'organismo può compensare la riduzione dei livelli di glucosio attraverso meccanismi fisiologici. Normalmente, una riduzione dei livelli di glucosio causa la riduzione da parte del pancreas della sua secrezione insulinica e un aumento della glicogenolisi nel fegato. Il glucosio è prodotto in maniera endogena da lattato, glicerolo, e aminoacidi. Pazienti malnutriti, come gli anziani, possono non avere sufficienti riserve di glicogeno da mobilizzare in risposta all'ipoglicemia causata da fluorochinoloni. Questa incapacità a compensare in maniera appropriata, insieme alla ridotta funzionalità renale nei pazienti anziani, può causare più alti livelli di farmaco o riduzione della sua clearance. Questo può spiegare perché la ipoglicemia indotta-da-fluorochinoloni è descritta più frequentemente in pazienti anziani.[/b]

Sebbene il paziente in questo caso non fosse anziano, appariva clinicamente malnutrito, con un'altezza e un peso di 160 cm e 52 kg, rispettivamente. Le sue concentrazioni di albumina sierica erano di 2.1 mg/dL (range normale, 3.5–4.8 mg/dL). Il che supporta la teoria che **la combinazione di rilascio di insulina indotto-da-chinolonici ed una ridotta capacità dell'organismo di impiegare meccanismi compensatori per correggere la ipoglicemia possono portare ad ipoglicemia persistente.** Sia la glipizide che la glimepiride sono altamente legate alle proteine plasmatiche. A causa della malnutrizione di questo paziente, l'uso durante il ricovero della glipizide avrebbe potuto essere associato con ipoglicemia attribuibile ad una riduzione della quota del farmaco legata alle proteine. Poiché la glimepiride è in maniera più elevata legata alle proteine (99%) della glipizide (97%) ed il paziente non aveva avuto episodi di ipoglicemia a casa, la possibilità che il ridotto legame alle proteine della glipizide fosse l'unica causa della ipoglicemia del paziente viene ad essereridotta.

Gli autori concludono sostenendo che: "E' difficile determinare il meccanismo più probabile della ipoglicemia osservata in questo paziente; tuttavia la cosa più probabile è che la sua ipoglicemia fosse dovuta all'uso concomitante di levofloxacina e glipizide, al suo diabete e alla sua malnutrizione".

Fonte

Hypoglycemia Associated with the Use of Levofloxacin. Seth M. Garber; Melanie W. Pound; Susan M. Miller. American Journal of Health-System Pharmacy. 2009;66(11):1014-1019.

Riferimenti

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3654

http://www.pillole.org/public/aspnuke/print.asp?print=news&pID=4461

http://www.pillole.org/public/aspnuke/pdf.asp?print=news&pID=2581

Commento di Patrizia Iaccarino

Spesso la Farmacovigilanza, dopo la commercializzazione di un farmaco, inizia il suo vero lavoro nella “medicina reale”, partendo proprio dalle segnalazioni di eventi avversi e dai case report, i quali possono successivamente generare un “segnale” di allerta che viene monitorato dagli organismi competenti, Questi, a loro volta, possono chiedere verifiche attraverso studi per fare maggior luce e successivamente prendere decisioni sul rapporto beneficio/danno delle terapie, fino alla loro eventuale sospensione dal commercio. In quest’ottica, si sottolinea il ruolo fondamentale del medico di medicina generale sia nella segnalazione di eventi avversi, sia nella attenzione alle interazioni farmacologiche, sempre più possibili e frequenti, dato l’incremento dell’età media della popolazione e l’aumento delle patologie croniche che necessitano di polifarmacoterapia. In tale ottica, il presente lavoro sottolinea l’attenzione al paziente anziano fragile con comorbilità, e alle possibili conseguenze delle interazioni farmacologiche, nel caso specifico chinolonici-antidiabetici orali.

Nel suo lavoro quotidiano, il medico che lavora secondo le indicazioni terapeutiche derivanti dalle “migliori evidenze” si può trovare a dover somministrare ad un paziente complesso (basti pensare ad un comune paziente anziano con ridotta clearance renale, diabetico, iperteso o con altre patologie cardiovascolari, magari anche “malnutrito”) una rischiosa polifarmacoterapia, i cui esiti di salute possono essere discutibili, ma, purtroppo, sono poco studiati e valutati. Il medico di medicina generale, unico coordinatore di tali problematiche talvolta può vivere una complessa sensazione di “paralisi” di fronte ai rischi legati a scelte di sotto ma anche di sovra trattamento, rispetto alle quali non è neppure sostenuto da chiare evidenze. Questa è la sua “ars medica, competenza difficile, maturata nel tempo, purtroppo spesso sottostimata quando si giudica il suo operato.